

14、W2189-02

DRUG COMPOSITION

Publication number: JP53044617
Publication date: 1978-04-21
Inventor: OOMURA KOUICHI; UESUGI YORIO; TAKEO KIMIHIKO; HIRANO TOUICHIROU
Applicant: ASAHI CHEMICAL IND
Classification:
- **international:** A61K9/20; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/20
- **european:**
Application number: JP19760118474 19761004
Priority number(s): JP19760118474 19761004

[Report a data error here](#)**Abstract of JP53044617**

PURPOSE: To improve the strength of a tablet, to reduce the fluctuation of content of basis between tablets, and to increase the rate of disintegration of the tablet and the rate of dissolution of the basis, by incorporating beta-glucan, a disintegrator, and a surface active agent to a slightly water-soluble basis, and tabletting the mixture to a tablet for the oral administration by direct compression process.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭53-44617

⑥Int. Cl.²
A 61 K 9/20

識別記号

⑦日本分類
30 C 43厅内整理番号
7057-44

⑧公開 昭和53年(1978)4月21日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑨製剤組成物

⑩特 願 昭51-118474

⑪出 願 昭51(1976)10月4日

特許法第30条第1項適用 昭和51年8月10日

発行アビセル時報34号に発表

⑫發明者 大村幸一

延岡市旭町6丁目4100番地 旭
化成工業株式会社内

同 上杉順夫

延岡市旭町6丁目4100番地 旭

化成工業株式会社内

⑬發明者 竹尾公彦

延岡市旭町6丁目4100番地 旭

化成工業株式会社内

平野東一郎

延岡市旭町6丁目4100番地 旭

化成工業株式会社内

⑭出願人 旭化成工業株式会社

大阪市北区堂島浜通1丁目25番

地ノ1

⑮代理人 弁理士 清水猛

明細書

1 発明の名称

製剤組成物

2 特許請求の範囲

1. 水難溶性小粒子主薬と β -1.4グルカン粉末に、崩壊剤および界面活性剤を配合してなる直接打錠用製剤組成物。2. 水難溶性小粒子主薬が10~80部、 β -1.4グルカン粉末が20~85部、崩壊剤が1~5部、界面活性剤が0.1~2部である特許請求の範囲1項記載の製剤組成物。3. 水難溶性小粒子主薬の平均粒子径が1~30 μ で、かつ短軸径と長軸径の比が1対1.5以下である特許請求の範囲1項記載の製剤組成物。4. β -1.4グルカン粉末の平均粒子径が20~200 μ である特許請求の範囲1項記載の製剤組成物。5. 界面活性剤が粉状であり、しかも、その粒子径が1~150 μ である特許請求の範囲1項記載の製剤組成物。

6. 界面活性剤が陰イオンまたは非イオン活性剤からなる特許請求の範囲1項記載の製剤組成物。

3 発明の詳細な説明

本発明は、直接打錠法による製剤組成物に関するものである。さらに詳しくは、後に定義する水難溶性微小粒子主薬と β -1.4グルカン粉末(以下BMPと略す)に、崩壊剤、界面活性剤を配合した直接打錠法(以下直打と記す)による経口投与固形製剤組成物に関するものである。

従来より経口投与固形剤としては、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤等があり、中でも主薬の安定性、包装形態および服用の簡便さから、錠剤は固形剤の中心をなしている。しかし、錠剤化にも限界があり、(1)殆んど成形能力(結合力)を持たない主薬、(2)熱履歴や耐水性の弱い主薬、(3)錠剤化すると錠剤の崩壊や主薬の溶出が悪化する等の理由で、やむをえずカプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤等の形態をとつているものも多い。

本発明者らは、これらの問題に取り組み、既存

研究を重ねて得た結論は直打である。つまり、直打は水、有機溶剤、燃を必要としないため、前述の問題点全てを満足させうる可能性があると判断した。

製錠方法としては、大別すると2通りの方法があり、その一つは、粉体混合、練合、造粒、乾燥、整粒、混合、打錠の複雑な工程を必要とする錠打錠法である。しかし、この方法は工場が複雑でコスト高となり、さらに、前述の問題点、溶剤や水または有機溶媒等による主薬の安定性が懸念される系では製錠化が不可能となる。

ところが、本発明者らは、今一つの製錠方法である粉体混合、打錠の2工程で製錠可能を直打を用いれば、問題点として挙げた前記(2)は完全に解決できることに注目し、残された問題点(1)および(3)に全力をかけていた結果、タ-1.4ダルカン粉末と崩壊剤および界面活性剤の適量添加と主薬の微粒子化により、(1)・(2)・(3)の問題点全てを解決したのである。

以下、本発明について詳細に説明する。

- 3 -

つ粒粒径と粒粒径の比を1対1.5以下にすることが、成形性、溶出速度、および賦形剤との結合性、結合粉体の崩壊性等の面で優れであることを確認した。そして、この微粒子主薬に、成形機能の高いBOPを適量配合することにより、前記の(1)および(3)については完全に解決した。

しかし、主薬の微粒子化は、むしろ崩壊性を損ない、ひいては溶出速度の低下をもたらす傾向にかかるので、前記(3)の解決にはならない。崩壊剤のみでは、BOPにより結合性の高められた錠剤は、日本薬局方に収載した試験による崩壊度が改良でさえも、水溶性主薬の溶出速度は、乳酸鉄加錠式錠剤に比較すると劣ることから、本発明においては、その解決策として、主薬と溶出錠との界面活性(主薬と被との接触を容易にする)を改善するため界面活性剤を配合したのである。

界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸アンモニウム、ドデシルベンゼンスルフォン酸ソーダ、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、

- 5 -

直打による錠剤化が急速に普及はじめたのは、およそ10年前であり、その後、種々の方向から研究がなされ、その範囲も拡大された。研究の一つは、直打に適した錠剤機の開発であり、今一つは、成形機能の高い賦形剤の出現とその応用であった。しかし、今日に至つては、それらの研究もピークを過ぎたが如く、直打による製錠化は範囲の拡大を見ていかない。つまり、直打の問題点(1)直打ほど十分な強度を持つ錠剤が容易には得られない。(2)錠剤間で主薬のバラツキが直打に比較して大きい。(3)錠剤の崩壊または主薬の溶出が不十分である。)に着目し、その解決策を見つけるに至っていないからである。

主薬は全般に成形機能がなく、錠剤の強度アップを阻害する。そして、その程度は、主薬形状が球状結晶であつたり、粒子径が大きいほど阻害の程度は大きく、さらに主薬の溶出速度(効果の指標として、主薬の溶出速度が代用特性として用いられる。)にも影響を及ぼす等のことから、本発明においては、主薬粒子径を1~30μとし、か

- 4 -

ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、アルキルナフタレンスルfonyl酸ソーダ、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレート、ソルビタントリオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレングリコールモノラウレート、ポリオキシエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレンモノオレート、グリセリンモノステアレート、グリセリルモノオレート等の製剤および其品分野で用いられる陰イオン界面活性剤および非イオン界面活性剤があるが、中でも粉状小粒子が最も効果を示し、その粒子径は1~100μである。

難溶性主薬の直打による製錠品が十分な強度を持ち、同時に錠剤間の主薬含有量バラツキを小さくし、錠剤の崩壊度および主薬の溶出速度を進め

- 6 -

るためには、上述のように主薬の形状および粒子径をコントロールし、主薬10～80部に対して20～85部のB.G.P.が必要である。さらに崩壊剤の1～5部および粉状の界面活性剤0.1～2部からなる組成物を用いた直打錠は、錠剤に要求される全ての品質を満足しうる錠剤である。

なお、本発明においては、乳糖の如き崩壊剤を一部併用すること、および種類の異なる界面活性剤を併用することは、本発明の効果を妨げるものではない。しかし、陽イオン界面活性剤の使用は食用に適さないものが多く、また、主薬の安定性を阻害するものが多いから不適である。

本発明でいうメタ-1,4-グルカン粉末とは、化学的分解、機械的分解および超音波あるいは電子線等の高エネルギー電子線照射等により、植物活性分含有セルロースである原料物質から製造される。化学的分解は、いずれの公知の方法によつて行なつてもよい。また機械的粉砕は、乾式および湿式の別を問わず、ポールミル、ハンマーミル、チープミル、振動ミルおよび他の形式粉砕あるいは離

- 7 -

に入ふ。

水溶性主薬にアビセル等で代表されるB.G.P.および崩壊剤等を加えた直打による錠剤化は公知である。しかし、その応用分野は意外に狭く、主薬自体が比較的成形性を持ち、流动性の良いもの、また、比較的水との接触性(離れ)が良く、崩壊・溶出にさほど問題が少ないもの、その他の、成形剤量がかなり多く使用できるもの等の制約がある。それ以外にも、錠剤間の主薬含有量バラツキが直打に比較して見劣りすることも懸念されるため、最近は直打による錠剤化の進展が鈍化しているのが実情である。これは、つい最近まで錠剤の評価が強度、崩壊度に代表されていたためであり、現在は1錠1錠毎の主薬含有量のバラツキおよび主薬の溶出が評価ポイントの中心となり、難溶性主薬の直打が直打に比較して劣ると判断されているためであろう。

しかし、これらに関する報文は少なく、アビセル時報(発行所: 旭化成工業株式会社)、昭4(1964年)貞22～26、同じく昭5(1964年)

- 9 -

特許昭53-44617 (3)
碎機械を用いて粉砕することができる。超音波および高エネルギー電子線照射法によるセルロース物質の粉砕方法については、たとえば、F.M. Morehead (Textile Research Journal, August, P 549～553 (1950)) が述べている方法とか、今村・水上ら(機械学会誌 第15巻、第11号(昭和34年))が述べている方法があるが、これにとらわれるものではなく、市販品としては「アビセル」(旭化成工業株式会社製品の登録商標名)等がある。

また、本発明でいう水難溶性主薬とは、主薬1グラムを溶解するのに100ml以上の純水を必要とする薬物で、アスピリン、フェナセチン、フェノバルビタール、ピラビタール、ジフェニルビタントイン、アセトアミノフェン、ジゴキシン、ジキトキシン、グリセオフルビン、ハイドロクロルチアザイド、メチルテストステロン、ブレドニゾン、ブレドニゾン、レセルビン、スルファジアシン、スルフィソキサゾール、メフェネシン、クロラムフェニコール、その他の多くの薬物がこれ

- 8 -

頁7～12、昭12(1966年)貞21～27、
昭21(1969年)貞5～15、昭22(1969年)貞14～21、昭23(1970年)貞2～20にて、難溶性主薬とアビセルを用いた直打の報文があるが、主薬の粒子径および形状、界面活性剤の併用、さらに評価項目として溶出、主薬含有量バラツキについて明らかにしたものではなく、評価項目は、錠剤強度、バラツキ、強度、崩壊度に限られている。

本発明は、アビセル時報昭23(1971年)貞2～10、昭27(1972年)貞2～16、昭28(1972年)貞2～7で明らかのように、主薬との混合性が良く、かつ分離偏析の少ないB.G.P.の1例である「アビセル」に、既定された範囲内の主薬粒子とを配合することにより、均一混合、分離偏析防止効果および錠剤強度を改善した。そして、これに崩壊剤、界面活性剤を適量加えた本発明は、錠剤間の主薬含有量バラツキが小さく、錠剤強度、崩壊度、主薬の溶出速度が大幅に改善され、今日の直打による錠剤の問題点を全

- 10 -

て解決したものである。

次に本発明の実施例を挙げて説明する。実施例を示すにあたり、一部実施方法等の概要を述べる。

水難溶性主薬については、前述のように数多く存在する。それらの中から、アスピリン、フェナセチン、エノバルビタール、クロラムフェニコール等について研究を実施してきたが、各々特徴は見られるものの、傾向としては同一であつたため、成形が一番困難で水に融れにくいフェナセチンを主薬として用いた系の実施例を示す。実施例にさきだち、錠剤品質測定法について説明する。

(1) 錠剤強度 (kg)

K I Y A 式硬度計で錠剤側面に荷重を加え、破壊した時の荷重で表わした。(ロ = 2.0 の平均値)

(2) 錠剤崩壊度 (分)

日本薬局方規格の崩壊度試験機による。ただし、崩壊液は 37 ± 2°C の純水を用い、ロ = 6 の平均値で表わした。

(3) 錠剤の重量偏差 (%)

化学天秤 (メトラー) にて錠剤重量を 1 個づつ

- 11 -

とし、以下、溶出試験と同法により測定した。

(ロ = 5 の標準偏差を平均値で除し 100 倍した値)

参考例 1

水に難溶で成形の困難なフェナセチンの針状結晶 (保采英工製、同方品 (短軸径と長軸径の比が 1 対 2.5 ~ 4.0)) を粗粉砕後、筋分し粒子径を変えて 60 部取り、BGP の 1 例である平均粒子径 4.0 μ の微結晶セルロース (市販品としては「アビセル」がある。以下、MCO と略記する) を 38.5 部、崩壊剤としてカルボキシメチルセルロース・カルシウム (ニチリン化学工業製品 ECG-505 (以下、ECG-505 と略記する)) を加えて、V 型ブレンダーで 45 分混合した後、滑滑剤としてステアリン酸マグネシウム (和光純薬工業 (以下 MG-St と略記する)) を 0.5 部加え、15 分間混合した後、ロータリー打錠機 (菊水製作所製、R.T.S-9 型、8% の 12 R の杆、24 RPM) で成形圧力を変えて 200 部のものについての

相加し、ロ = 2.0 の標準偏差を平均重量で除し、100 倍した値で示した。

(4) 溶出試験

U S P 規格の回転バスケット法に準じて行なつた。溶出液 (0.1 N の HCl) 500 ml を 500 ml 容ビーカに注入し、液温 37 ± 2°C に保ち、錠剤 1 個をバスケットに入れて 200 RPM の速度で回転させた。一定時間毎に板検液 2 ml を、脱脂綿を沪過剤としたホールビペットで採取し、純水で稀釈して 100 ml として、島津ボシニロム分光光度計スペクトロニック 880 V により波長 245 nm で吸光度を測定し、積算法により溶出率を求めた。(溶出率は配合時の主薬量 (埋蔵量) に対するパーセントで表わした。)

(5) 主薬含有量バラツキの測定 (%)

錠剤 1 個の重量を相加し、300 ml の 3 角フラスコに入れ 0.1 N の HCl 200 ml を加え、シェーカーにて 2 時間振盪 (振幅 10.0 mm、振幅数 200/分) した後、板検液 2 ml を、脱脂綿を沪過剤としたホールビペットで採取し、純水で稀釈して 250 ml

- 12 -

錠剤強度をオ 1 図に、また崩壊度をオ 2 図に示した。

参考例 2

平均粒子径 5.0 μ、短軸径と長軸径の比が 1 対 2.5 ~ 4.0 のフェナセチン 60 部に、平均粒子径の異なる BGP 38.5 部と ECO-505 3 部および MG-St 0.5 部を加えて混合し、成形圧力を変えて製錠後、錠剤物性を評価した。結果をオ 1 表に示す。

オ 1 表

測定項目 BGP 平均粒子径 (μ) 200 部	錠剤強度 (kg)			重量偏差 (%)	崩壊度 (分)	主薬含有量バラツキ (%)
	成形圧力 200 部	成形圧力 400 部	成形圧力 600 部			
3.00	1.4	2.3	2.0	3.1	3.1	11.7
2.50	1.3	2.4	2.2	3.1	3.4	9.6
2.00	1.5	2.8	2.8	3.8	4.2	8.2
1.50	1.5	2.8	2.9	3.9	4.4	5.9
1.00	1.6	2.8	3.0	4.2	5.9	4.9
0.80	1.6	2.9	3.2	4.3	7.1	4.3
0.60	1.7	3.0	3.5	4.3	7.3	3.9
0.40	1.7	3.1	3.8	4.4	10.9	3.8
0.20	1.7	3.0	3.4	4.9	8.0	3.5
0.10	1.6	2.7	2.9	6.3	7.7	3.1

- 13 -

測定値偏差・崩壊度および主薬含有量バラツキは成形圧力 600 焦での製錠品

参考例 3

フェナセチンをライカイ機で粉砕時間を変えて粉砕し、粒子の短軸径と長軸径の比を変えた平均粒子径 50 μ のフェナセチン 60 部と MCC 36.5 部、 ECG - 505 3 部、 MG - St 0.5 部からなる混合粉体を前記の打錠条件で製錠し、錠剤物性を測定した。結果について表 2 表に示す。また、同一組成で主薬粒子の短軸径と長軸径の比が一定（1 对 1.1 ~ 1.5）で、粒子径の異なるフェナセチンを用いた錠剤物性については表 3 表に示した。

表 2 表

測定項目 短軸 径と長 軸径の 比	錠剤強度 (kg)		重量偏差 (%) 成形圧 600 焦	崩壊度 (%) 成形圧 600 焦	主薬含有 量バラツ キ (%) (成形圧 600 焦)	溶出率 (%) 成形圧 60 焦	
	成形圧 200 焦	成形圧 400 焦				成形圧 600 焦	成形圧 600 焦
	成形圧 200 焦	成形圧 400 焦	成形圧 600 焦	成形圧 600 焦	成形圧 600 焦	成形圧 600 焦	成形圧 600 焦
1 : 4.0	1.5	2.7	3.3	4.8	6.5	4.9	
1 : 3.0	1.8	2.9	3.6	5.0	8.0	4.5	
1 : 2.0	2.4	3.6	4.2	4.6	11.2	4.2	
1 : 1.8	2.5	3.6	4.3	4.3	11.4	4.3	
1 : 1.6	2.9	4.3	5.1	4.2	13.3	4.0	
1 : 1.4	4.0	5.1	6.4	3.4	16.8	3.9	
1 : 1.2	4.3	5.4	6.8	3.5	17.9	3.6	
1 : 1.1	4.5	6.0	7.0	3.2	18.7	3.7	

- 15 -

混合粉体 (MCC と ECG の合計はたえず 39.5 部) に MG-St を 0.5 部を加え、参考例 1 と同一条件で製錠し、成形圧 600 焦の錠剤物性を測定した。結果を表 4 表に示す。

表 4 表

測定項目 ECG - 505 添加量	錠剤強度 (kg)		溶出率 (%)		
	錠剤強度 (kg)	錠剤崩壊度 (%)	10 分後	30 分後	60 分後
0	8.7	120 以上	0.2	3.9	9.2
1	8.4	6	1.3	6.4	13.1
3	8.1	26.0	7.8	22.9	42.0
5	7.9	1.3	41.0	67.0	87.3
7	7.6	0.3	42.7	71.4	89.2
10	7.4	0.1	43.3	72.0	89.1

実験例 1

平均粒子径 7 μ 、短軸径と長軸径の比が約 1 对 1.2 のフェナセチン 60 部に MCC 37 部、 ECG - 505 3 部、界面活性剤（花王アトラス界面エマール 10 平均粒子径 150 μ ）、ラウリル硫酸ナトリウムの 0 ~ 6 部とからなる混合粉体に MG-St を 0.5 部加えて、成形圧力 600 焦で製錠し、錠剤強度、崩壊度および溶出速度の測定を行

- 17 -

特開昭53-44617(5)
表 3 表

測定項目 主 薬粒 子径 (μ)	重量偏差 (%) 成形圧 600 焦	強度 (kg) 成形圧 600 焦	崩壊度 (%) 成形圧 600 焦	主薬含有 量バラツ キ (%) (成形圧 600 焦)	溶出率 (%) 成形圧 60 焦	
					10 分後	60 分後
100	2.8	4.0	7	10.4	41.5	82.0
50	3.3	6.5	13	6.8	33.1	77.4
40	3.3	9.7	16	5.3	24.0	70.3
30	3.4	7.4	18	4.0	17.8	67.3
20	3.3	7.9	21	3.6	12.4	65.8
10	3.5	8.3	25	3.4	9.6	64.5
5	3.9	8.5	29	3.2	6.7	53.9
1	4.3	8.6	30	2.9	3.9	48.6

参考例 4

平均粒子径 7 μ 、短軸径と長軸径の比が 1 对 1.2 のフェナセチン 10 ~ 90 部と MCC 9.5 ~ 89.5 部からなる混合粉体に MG-St 0.5 部を加えて製錠し、錠剤強度を測定した。結果を表 3 表に示した。

参考例 5

平均粒子径 7 μ 、短軸径と長軸径の比が 1 对 1.2 のフェナセチン 60 部に MCC を 29.5 ~ 39.5 部、 ECG - 505 0 ~ 10 部からなる

- 16 -

なった。結果を表 5 表に示す。

表 5 表

測定項目 エマール 10 添加量	強度 (kg)	崩壊度 (%)	溶出率 (%)		
			10 分後	30 分後	60 分後
0	8.1	26.0	7.8	22.9	42.6
0.05	7.8	13.9	22.1	48.3	75.0
0.10	7.5	2.1	7.3.1	98.9	100
0.50	7.0	0.6	84.7	100	100
1.00	6.8	0.8	82.0	98.1	100
2.00	6.5	1.1	81.1	98.4	100
3.00	6.3	1.4	78.9	98.0	100
4.00	6.3	1.5	79.1	97.8	100
5.00	6.2	1.6	78.3	98.3	99.9

実験例 2

平均粒子径 7 μ 、短軸径と長軸径の比が約 1 对 1.2 のフェナセチン 60 部、 MCC 37 部、 ECG - 505 3 部に粒子径の異なるエマール 10 を 0.5 部加えた混合粉体に MG-St を 0.5 部加えて、成形圧力 600 焦で製錠した。同時に、平均粒子が 7 μ および 200 μ のフェナセチン 80 部に MCC を 18 部、 ECG - 505 2 部、粒子径 100 μ のエマール 10 1 部からなる混合粉体に、粘結剤として 5 % ボテトスター水溶

- 18 -

液を10部を加えて、ニーダで60分間練合した後、破碎型造粒機で造粒、60℃熱風乾燥機で4時間乾燥した顆粒は、12メッシュを9.9%パスした。この顆粒にMg-Stを0.5部加えて直打の製剤条件と同一の方法で製造した。両者の製剤物理性測定結果を表6表に示す。

表 6 表

測定項目	直打ラジキ (kg)	強度 (kg)	崩壊度 (分)	主薬含有量 バラツキ (%)	溶出率(%)			
					10分後	30分後	60分後	
エーラー10 粒子径(μ)								
300	3.6	7.2	2.7	4.1	48.6	75.2	92.3	
200	2.9	7.3	1.8	3.7	60.3	81.6	99.0	
150	3.1	7.2	0.9	3.4	85.1	100.0	100.0	
100	3.0	7.0	0.7	3.0	86.2	#	#	
50	2.8	6.8	0.6	2.9	86.9	#	#	
25	3.4	6.9	0.6	3.2	88.1	#	#	
A 100	※	1.9	4.4	2.1	7.8	34.3	48.0	65.2
B 100	※	2.1	6.3	4.2	2.1	56.0	80.3	92.4

※ 直式製剤品

A: 主薬粒子径 200μ
B: 74

本発明の効果についてはすでに述べてきたが、直打製剤法が直式打綿法に比較してはれた点を多く持ちながら、主薬含有量アップ時の強度不足お

- 19 -

び崩壊度、溶出速度等を概念し、その応用分野の拡大が殆んど停止しているのが実情である。ところが、本発明のように、主薬粒子の試験子化および短軸径と長軸径の比を縮小し、平均粒子径20～200μのB.G.Pを適量加えた組成物は、製剤強度のアップ、崩壊度および主薬含有量バラツキの大幅な改善を可能にした。さらに崩壊剤および界面活性剤小粒子粉末の適量配合により、崩壊度および溶出速度とも、直式打綿品に勝るとも劣らない製剤品質を得たのである。なお、本発明は、乾式打綿に適用してもなんらさしつかえないものである。

4 図面の簡単な説明

図1は参考例1で製造した製剤の強度を示す図表、図2は同製剤の崩壊度を示す図表、図3は参考例4で製造した製剤の強度を示す図表である。

代理人元理士 伊 水



- 20 -

